

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年7月13日 (13.07.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/073106 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 35/14 (2006.01) A61M 1/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/024035
- (22) 国際出願日: 2005年12月28日 (28.12.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-001830 2005年1月6日 (06.01.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成
メディカル株式会社 (ASAHI KASEI MEDICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒1018482 東京都千代田区神田美土代
町9番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 健次
(KOBAYASHI, Kenji) [JP/JP]; 〒1008440 東京都千代
田区有楽町一丁目1番2号 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 藤野 清也, 外 (FUJINO, Selya et al.); 〒
1050001 東京都港区虎ノ門2丁目7番7号 虎ノ門
中ビル4階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF REMOVING LEUKOCYTE

(54) 発明の名称: 白血球除去方法

(57) Abstract: A method of removing leukocytes that through reducing of clogging of a leukocyte removing filter element by blood cell components and plasma proteins being a problem encountered at the time of removing leukocytes from blood, shortens the filtration time at refrigerated filtration and exhibits high leukocyte removing performance at room temperature filtration. There is provided a method of removing leukocytes including filtering blood containing leukocytes through a leukocyte removing filter apparatus having multiple fibrous filter elements with different average fiber diameters to thereby remove leukocytes from the blood, characterized in that use is made of a leukocyte removing filter apparatus wherein the multiple fibrous filter elements include at least leukocyte removing filter element (A) of 2.0 to <4.0 μ m average fiber diameter and leukocyte removing filter element (B) of 0.7 to 1.2 μ m average fiber diameter and wherein the filter element (B) is disposed downstream of the filter element (A), the leukocyte removing filter element (B) having an average fiber diameter of >17.5% to <50% of that of the filter element (A).

(57) 要約: 血液中の白血球を除去する際に問題となる血球成分や血漿タンパクによる白血球除去用濾材の目詰まりを低減することで、冷蔵濾過時の濾過時間を短縮し、かつ室温濾過において高い白血球除去性能を発揮する白血球除去方法を提供すること。平均繊維直径の異なる複数の繊維状濾材を有する白血球除去フィルター装置を用いて白血球を含む血液を濾過し、血液から白血球を除去する白血球除去方法であって、該複数の繊維状濾材は少なくとも、平均繊維直径が2.0 μ m以上4.0 μ m未満である白血球除去用濾材A及び0.7 μ m以上1.2 μ m以下である白血球除去用濾材Bを含み、該濾材Bが該濾材Aの下流側に配置され、かつ白血球除去用濾材Bの平均繊維直径が濾材Aの17.5%より大きく50%未満である白血球除去フィルター装置を用いることを特徴とする白血球除去方法。

WO 2006/073106 A1

明 細 書

白血球除去方法

技術分野

- [0001] 本発明は、血液中の微小凝集物、および白血球または白血球と血小板を除去する為の白血球除去フィルター装置および白血球除去方法に関する。詳しくは、輸血用の全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤などから輸血副作用の原因となる微小凝集物や白血球を除去する為の白血球除去フィルター装置および白血球除去方法に関するものであり、特に、室温濾過と冷蔵濾過の両使用条件において優れた濾過性能を発揮する白血球除去フィルター装置および白血球除去方法に関するものである。

背景技術

- [0002] 近年、輸血分野においては、血液製剤中に含まれる混入した白血球を除去して輸血する、いわゆる白血球除去輸血が普及してきている。これは輸血に伴う頭痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用や、受血者により深刻な影響を及ぼすアロ抗原感作、ウィルス感染、輸血後GVHDなどの重篤な副作用が、主として輸血に用いられた血液製剤中に混入している白血球が原因で引き起こされることが明らかになったためである。
- [0003] 頭痛、吐き気、悪寒、発熱などの比較的軽微な副作用を防止するためには、血液製剤中の白血球を、残存率が $10^{-1} \sim 10^{-2}$ 以下になるまで除去すればよいと言われている。また、重篤な副作用であるアロ抗原感作やウィルス感染を防止するためには、白血球を残存率が $10^{-4} \sim 10^{-6}$ 以下になるまで除去する必要があると言われている。
- [0004] 現在、血液製剤から白血球を除去する方法は、大別して遠心分離機を用いて血球成分の比重差を利用して白血球を分離除去する遠心分離法と、不織布等の繊維集合体や連続気孔を有する多孔構造体などからなる濾材(フィルター材)を用いて白血球を粘着又は吸着により除去するフィルター法の2種類がある。このうち、白血球を粘着又は吸着により除去するフィルター法は、操作が簡便であること、及びコストが安い

ことなどの利点を有するため、現在最も普及している。

- [0005] 上記の不織布等の繊維集合体や連続気孔を有する多孔構造体などの濾材による白血球除去の機構は、主として濾材表面と接触した白血球が、濾材表面に粘着又は接着されることによるとされている。従って、従来の濾材における白血球除去性能の向上手段として、濾材と白血球との接触頻度を高めること、即ち繊維径や濾材の細孔径を小さくしたり、嵩密度を高めることなどにより濾材単位体積あたりの表面積を増やすなどの検討が行われている。
- [0006] 特許文献1には、繊維直径が $3\mu\text{m}$ 未満、嵩密度が $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ を超え $0.50\text{g}/\text{cm}^3$ 以下の不織布を用いた白血球除去フィルター装置が開示されている。しかし、上記手段では、一定の白血球除去性能は得られるものの、使用時間の経過に伴い、通液抵抗が高まると共に濾材の目詰まりが発生しやすくなり、濾過時間の延長や濾過の停止、それに伴う血液製剤回収不良等の問題が残った。
- [0007] このような問題に対し、先ず、血液製剤中の凝集塊による濾材の目詰まりを抑制する為の検討がなされてきた。特許文献2には、繊維状濾材の平均繊維直径 X と平均繊維間隔 Y の積 XY が規定された3種類一組の濾材を有する白血球除去フィルター装置が開示されている。この濾材においては、上流に $XY > 50$ の濾材を配置して大きめの微小凝集塊を捕捉し、その下流に $50 \geq XY > 7$ の濾材を配置して比較的小さめの微小凝集塊を捕捉し、更にその下流に $7 \geq XY$ の濾材を配するという3層構造を必須とすることにより、凝集塊と白血球とを効率よく除去している。
- [0008] また、特許文献3では、フィルター装置の上流にゲル状の凝集塊を除去する濾材、その下流に微小凝集塊を除去する濾材、更にその下流に白血球を除去する濾材を配置している。
- [0009] また、特許文献4では、フィルター装置の上流側に下流より嵩密度の小さい濾材を配置して、微小凝集塊による目詰まりを抑制している。
- [0010] これらの技術により血液製剤中の微小凝集塊による濾材(フィルター材)の目詰まりは抑制可能になったが、近年、白血球除去性能に対する要求がさらに高まった。具体的には、白血球除去率99.99%の水準が要求されるようになった結果、白血球除去用濾材層の繊維径や濾材の細孔径を小さくしたり、嵩密度を高めることで対応する

ことになり、血球成分(特に白血球、血小板)や血漿タンパク(特にフィブリン)による白血球除去用濾材層における目詰まりという新たな問題が発生するようになった。しかし前述の開示技術は、凝集塊によるプレフィルター層における目詰まりを抑制することには有効だが、血球成分による白血球除去用濾材層における目詰まり抑制には不十分であった。

- [0011] この問題を解決する為に、物性の異なる不織布を組み合わせた白血球除去用濾材に関する技術が開示されている。特許文献5は、平均繊維直径 $0.3 \sim 1.6 \mu\text{m}$ の第1のフィルター材の上流に第1のフィルター材より平均繊維直径の大きな第2のフィルター材を配置させたフィルター装置を開示している。しかし本発明者らの検討によれば、これに開示された技術により、第1のフィルター材における目詰まりは軽減されるが、第2のフィルター材における目詰まりの懸念は依然として存在している。
- [0012] また、市場環境の変化に伴う新たな課題に対する懸念も生じている。従来は採血後冷蔵保存(最長6週間保存)された血液を病院のベッドサイドにおいて白血球除去する用法が主であったが、最近では欧米の多くの血液センターにおいて、血液製剤の品質向上および白血球除去工程管理のために保存前に白血球除去を行うこと(保存前白血球除去)が一般的になりつつある。この保存前白血球除去の血液濾過としては、採血後1日以内に室温状態で濾過する室温濾過と冷蔵庫で1～3日程度保存した後濾過する冷蔵濾過が並存している場合が多く、室温濾過においては、濾過時間が短い反面、冷蔵保存血液より白血球が漏出しやすく、冷蔵濾過においては、反対に濾過時間が長く、白血球の漏出は比較的防止されるという傾向が認められている。従って、両条件下でフィルター装置を使用するためには、フィルター装置には冷蔵濾過時における濾過時間の短縮と室温濾過時における白血球除去性能の向上が要求される。
- [0013] このような室温濾過と冷蔵濾過の両方の使用条件に耐えうるような白血球除去フィルター装置は未だ得られていない。すなわち、特許文献5においては、このような要求に対する認識が無く、室温濾過時に白血球除去性能不足になる懸念がある。
- [0014] また、特許文献6は、血液出口側の第二の本フィルター材の繊維径が血液入口側の第一の本フィルター材の繊維径の50%から90%の間に規定されたフィルター装

置を開示している。しかし本発明者らの検討により、該記載の第一と第二の本フィルター材の繊維径が近いために、濾材機能の違いが乏しく、機能分担ができていない結果、濾過時間短縮か高白血球除去性能かの何れかに偏った性能にならざるを得ないことが判明した。これでは冷蔵濾過または室温濾過の何れかに適したフィルター装置しか提供できないことになる。つまり特許文献6においても、室温濾過時の高白血球除去性能と冷蔵濾過時の濾過時間短縮を両立させるためのフィルター装置についての認識が無い。

- [0015] 以上のように、保存前白血球除去という新たな市場環境において、室温濾過時の高白血球除去性能と冷蔵濾過時の濾過時間短縮の両立という新たな課題が発生しつつあるが、従来の技術ではこの課題に対する認識は無かった。従って、室温濾過時と冷蔵濾過時の両使用条件において優れたフィルター装置は未だ提供するに至っておらず、そのような白血球除去フィルター装置を用いた白血球除去方法も知られていない。

特許文献1:特開昭60-193468号公報

特許文献2:特開平1-236064号公報

特許文献3:米国特許第4925572号明細書

特許文献4:特開平3-173824号公報

特許文献5:特開平5-17361号公報

特許文献6:特開2002-204910号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0016] 本発明の課題は、血液中の白血球を除去する際に問題となる血球成分や血漿タンパクによる白血球除去用濾材の目詰まりを低減することで、冷蔵濾過時の濾過時間を短縮し、かつ室温濾過時の高い白血球除去性能を発揮する白血球除去方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0017] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、白血球や血漿タンパクを適度に除去でき、かつ目詰まりが発生しにくい繊維状濾材Aの繊維径及びこ

の適度に白血球や血漿タンパクが除去された血液中に残存する白血球を効率的に除去できる濾材Bの繊維径を見出した。更に、特定の繊維径を有する繊維状濾材Bを特定の繊維径を有する濾材Aの下流に組み合わせた白血球除去フィルター装置が、冷蔵濾過時の短い濾過時間と室温濾過時の高い白血球除去性能を同時に達成することを見出した。更にまた、この時、濾材Bの平均繊維直径を濾材Aのそれと適度に乖離させることにより、その機能を効果的、効率的に分担させ得ることを見出し、本発明の白血球除去方法を完成するに至った。

すなわち、本発明は、以下に示す特定の白血球除去フィルター装置を用いる白血球除去方法である。

(1) 平均繊維直径の異なる複数の繊維状濾材を有する白血球除去フィルター装置を用いて白血球を含む血液を濾過し、血液から白血球を除去する白血球除去方法であって、

該複数の繊維状濾材は少なくとも、平均繊維直径が $2.0\mu\text{m}$ 以上 $4.0\mu\text{m}$ 未満である白血球除去用濾材A及び $0.7\mu\text{m}$ 以上 $1.2\mu\text{m}$ 以下である白血球除去用濾材Bを含み、該濾材Bが該濾材Aの下流側に配置され、かつ白血球除去用濾材Bの平均繊維直径が濾材Aの17.5%より大きく50%未満である白血球除去フィルター装置を用いることを特徴とする白血球除去方法。

(2) 該濾材Aと該濾材Bの間に、平均繊維直径が $1.2\mu\text{m}$ より大きくかつ $2.0\mu\text{m}$ 未満である白血球除去用濾材Cが配置されている白血球除去フィルター装置を用いる請求項1に記載の白血球除去方法。

(3) 該濾材Aの有効濾過部充填重量比が該濾材Bの2%以上40%以下である白血球除去フィルター装置を用いる上記(1)又は(2)に記載の白血球除去方法。

(4) さらに、濾材Bの下流側に濾材Aと同じ濾材A'が配置され、各濾材が血液入口側と血液出口側に対して対称的に配置されている白血球除去フィルター装置を用いる上記(1)～(3)のいずれかに記載の白血球除去方法。

(5) 室温濾過時の濾過時間(t_a)と冷蔵濾過時の濾過時間(t_c)の比率(t_a/t_c)をX、室温濾過時の白血球除去性能(r_a)と冷蔵濾過時の白血球除去性能(r_c)の比率(r_a/r_c)をYとすると、XとYの相乗平均($X \times Y$)^{0.5}が0.5以上1以下となる上記(1)～

(4)のいずれかに記載の白血球除去方法。

(6)室温範囲が20～24℃であり、冷蔵温度範囲が1～6℃である上記(5)に記載の白血球除去方法。

(7)血液が予め1～6℃で保存されたものであり、濾過は該血液を1～6℃の条件下で行うものである上記(1)～(4)のいずれかに記載の白血球除去方法。

(8)血液が20～24℃で保存されたものであり、濾過は該血液を20～24℃の条件下で行うものである上記(1)～(4)のいずれかに記載の白血球除去方法。

発明の効果

- [0018] 本発明の特定の白血球除去フィルター装置を用いる白血球除去方法によれば、従来技術による白血球除去フィルター装置を用いる白血球除去方法に比べて冷蔵濾過時においては濾過停止による血液回収不良を低減し、濾過時間が短く、かつ室温濾過時においては高い白血球除去性能を得ることができる。従って、室温濾過および冷蔵濾過の両使用条件下で血液から短時間のうちに白血球を高い除去率で除去する白血球除去方法として極めて有用である。

図面の簡単な説明

- [0019] [図1]実施例1～7、比較例1～6における室温濾過白血球除去性能と冷蔵濾過時間の関係を示すグラフ
- [図2]実施例8、比較例7における白血球除去フィルター装置の断面模式図
- [図3]実施例1～8、比較例1～7における $X(= \text{室温濾過時間 } t_a / \text{冷蔵濾過時間 } t_c)$ と $Y(= \text{室温濾過時白血球除去性能 } r_a / \text{冷蔵濾過時白血球除去性能 } r_c)$ の関係を示すグラフ
- [図4]実施例1～8、比較例1～7における X と Y の相乗平均 $(X \times Y)^{0.5}$ を示すグラフ
- [図5]実施例1～8、比較例2～5および比較例7における白血球除去濾材平均繊維直径比と X と Y の相乗平均 $(X \times Y)^{0.5}$ の関係を示すグラフ

発明を実施するための最良の形態

- [0020] 以下、本発明について具体的に説明する。

本発明において、白血球除去フィルター装置の平均繊維直径とは、以下の手順によって求められる値をいう。まず、濾材の一部をサンプリングし、走査電子顕微鏡を

用いて写真に撮る。サンプリングに際しては、濾材の有効濾過断面積部分を、1辺が0.5cmの正方形によって区分し、その中から6ヶ所をランダムサンプリングする。6区分のうち3区分は上流側の面、残り3区分は下流側の面からサンプリングされ、これらの各区分を拡大倍率2500倍で観察する。各区分について、サンプル中央部分およびその近傍箇所の写真を撮っていき、その写真に撮られた繊維の合計本数が各区分100本以上となるまで撮る。このようにして得た写真について、写っている全ての繊維の直径を測定する。ここで直径とは、繊維軸に対して直角方向の繊維の幅をいう。測定した全ての繊維の直径の和を、繊維の数で割った値を平均繊維直径とする。但し、複数の繊維が重なり合って、他の繊維の陰になってその直径が測定できない場合、また複数の繊維が溶融するなどして、太い繊維になっている場合、更に、著しく直径の異なる繊維が混在している場合、等々の場合には、これらのデータは削除する。また、上流側と下流側とで明らかに平均繊維直径が異なる場合には、もはやこれを単一の濾材とは認めない。ここで「明らかに平均繊維直径が異なる」とは、統計的に有意差が認められる場合をいう。この場合は上流側と下流側とを異なる濾材としてとらえ、両者の境界面を見つけた後、両者の平均繊維直径を別々に測定し直す。

[0021] 本発明において、白血球除去フィルター装置の濾材Aは平均繊維直径が $2.0\mu\text{m}$ 以上 $4.0\mu\text{m}$ 未満である必要があり、 $2.0\mu\text{m}$ 以上 $3.5\mu\text{m}$ 未満が好ましく、 $2.0\mu\text{m}$ 以上 $3.0\mu\text{m}$ 未満が最も好ましい。濾材Aには血球成分や血漿タンパクを適度に除去し、かつ目詰まりしにくいことが要求される。 $4.0\mu\text{m}$ 以上では従来の微小凝集塊除去用のプレフィルターに近く、血球成分を除去することが困難であり、逆に $2.0\mu\text{m}$ 未満では血球成分や血漿タンパクを除去しすぎて、目詰まりを誘発するため不適である。なお、濾材Aが異なる平均繊維直径を有する複数の濾材から構成される場合もあるが、この場合、複数の濾材全てについて平均繊維直径が前記範囲に含まれる。

[0022] また、本発明において、白血球除去フィルター装置の濾材Bは平均繊維直径が $0.7\mu\text{m}$ 以上 $1.2\mu\text{m}$ 以下である必要があり、 $0.9\mu\text{m}$ 以上 $1.2\mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $1.0\mu\text{m}$ 以上 $1.2\mu\text{m}$ 以下が最も好ましい。濾材Bは濾材Aで適度に血球成分や血漿タンパクが除かれた後の血液を濾過するので、白血球または白血球及び血小板を

高効率で除去することが要求されている。平均繊維直径が $1.2\mu\text{m}$ を超えると、白血球または白血球及び血小板の除去効率が低下するため不適である。平均繊維直径が $1.2\mu\text{m}$ を越えても、濾材充填量を増やせば除去効率を上げることができるが、濾材での血液の残留ロスが増えるため不適である。また $0.7\mu\text{m}$ 未満のものは、もはや安定して繊維布を製造することは難しく、血液の流れ抵抗が高くなり過ぎたり、赤血球濾過時においては溶血が発生しやすくなるなどの問題が生じるので不適である。なお、濾材Bが異なる平均繊維直径を有する複数の濾材から構成される場合もあるが、この場合、複数の濾材全てについて平均繊維直径が前記範囲に含まれる。

[0023] 更に、本発明では濾材Bの平均繊維直径を濾材Aのそれと適度に乖離させることでその機能を効果的、効率的に分担させ、冷蔵濾過時の短い濾過時間と室温濾過時の高白血球除去能の両方をより高度に達成することができる。そのためには、濾材Bの平均繊維直径は濾材Aの17.5%より大きく50%未満とする必要があり、好ましくは、30%以上48%以下であり、最も好ましくは40%以上48%以下である。前述の濾材Aと濾材Bに要求される平均繊維直径の範囲から、濾材Bの濾材Aに対する平均繊維直径比率は17.5%より大きくなる。逆に当該比率の上限に関しては、50%以上では濾材A、Bの繊維径が近すぎて、機能分担が効果的、効率的にできないため、冷蔵濾過時の短い濾過時間と室温濾過時の高白血球除去性能の両機能を同時に持たせることができず、不適である。濾材Aと濾材Bの平均繊維直径の比率(百分率、%)を求める際、濾材Aが異なる平均繊維直径を有する複数の濾材から構成される場合は、平均繊維直径が最小のものを選択し、同様に、濾材Bが異なる平均繊維直径を有する複数の濾材から構成される場合は、平均繊維直径が最大のものを選択し、濾材A、Bの比率を求める。また、本発明で規定する濾材Aは濾材Bの上流側に配置されているため、濾材Bの下流側にある濾材は濾材Aに該当しない。

[0024] 濾材A、Bの間に濾材A、Bの中間的な平均繊維直径を有する濾材Cを挿入することも有効である。これは特に濾材Bに繊維径が細い繊維状濾材を用いる場合に有効であるが、あくまでも濾材A、Bが存在した上で、その補助的な役割を担うべきものである。濾材Cの平均繊維直径は濾材A、Bの中間であり、よって $1.2\mu\text{m}$ より大きくかつ $2.0\mu\text{m}$ 未満であることが好ましい。また、有効濾過部における濾材Cの充填重量

比は、濾材Bの100%以下が好ましく、50%以下が更に好ましく、30%以下が最も好ましい。

[0025] 本発明において、白血球除去フィルター装置の濾材A、BおよびCは、各々単独の剥離可能な繊維層であっても良いし、異なる平均繊維直径を有する他の繊維層と剥離困難な状態に一体化した構造をとることもできる。また、各濾材は前述で規定した平均繊維直径の範囲内であれば、異なる平均繊維直径を有する複数の濾材から構成されてもよい。例えば濾材Aが、平均繊維直径 $3.9\mu\text{m}$ の繊維状濾材 A_1 と $2.5\mu\text{m}$ の濾材 A_2 から構成されていても良い。この場合、白血球除去フィルター装置の上流から下流に向けて平均繊維直径が細くなるように各濾材を組み合わせることが好ましい。

[0026] また濾材A、Bを組み合わせる際、有効濾過部における濾材Aの充填重量比が濾材Bの2%以上40%以下であることが好ましく、3%以上30%以下が更に好ましく、4%以上20%以下が最も好ましい。2%未満では濾材Aが少なすぎるか、濾材Bが多すぎることになり、結果として濾材Bの目詰まり防止が不十分となるか、血液ロスの増加に繋がる傾向にあり、好ましくない。逆に40%を超えると、濾材Aが多すぎるか、濾材Bが少なすぎることを意味し、夫々血液ロスの増加または白血球除去性能不足の傾向にあり、好ましくない。濾材Aが異なる平均繊維直径を有する複数の濾材から構成される場合は、それら複数濾材の充填重量の合計を濾材Aの充填重量とし、同様に、濾材Bが異なる平均繊維直径を有する複数の濾材から構成される場合は、それら複数濾材の充填重量の合計を濾材Bの充填重量として濾材Aの、濾材Bに対する重量比(百分率、%)を求める。

[0027] 本発明において、白血球除去フィルター装置は濾材A、BおよびC以外の濾材を有しても良い。例えば濾材Aの更に上流に微小凝集塊を補足するための公知のプレフィルターがあっても良いし、濾材Bの下流側に血液流路を確保するためのポストフィルターがあっても良い。特に、可撓性容器からなる白血球除去フィルターにおいては、ポストフィルターを配置することは、濾材が血液出口側容器に密着することを防止する上で好ましい。また、濾材Bの下流に濾材Aと同濾材のA'や濾材Cと同濾材のC'があっても良い。更には、濾材が血液入口側と出口側から見て対称的な構造、例え

ばA-B-A'やA-C-B-C'-A'という構造をとることも可能である。このような対称構造の場合、入口側と出口側の識別が不要であり、濾過方向間違いによる性能不良の懸念が無く、生産性に優れたフィルター装置が実現可能である。

[0028] 本発明において、白血球除去フィルター装置を用いて室温 (ambient temperature) 濾過した場合の濾過時間 (t_a) と冷蔵 (cold) 濾過した場合の濾過時間 (t_c) の比率 (t_a/t_c) をX、室温濾過時の白血球除去性能 (r_a) と低温濾過時の白血球除去性能 (r_c) の比率 (r_a/r_c) をYとすると、XとYの相乗平均 $(X \times Y)^{0.5}$ が0.5以上1以下であることが好ましく、0.55以上1以下であることが更に好ましく、0.6以上1以下であることが最も好ましい。一般に、冷蔵濾過時は血液粘度が高くて流速が遅くなる一方、フィルター装置による血球の除去性能は高くなる傾向にある。よって冷蔵濾過時間 (t_c) は室温濾過時間 (t_a) より長くなり、冷蔵濾過時白血球除去性能 (r_c) は室温濾過時白血球除去性能 (r_a) より高くなり、 $X(=t_a/t_c)$ と $Y(=r_a/r_c)$ は共に1以下となる傾向にある。しかし1つのフィルター装置が室温濾過と冷蔵濾過の両使用条件に対して適用可能であるためには、両使用条件下におけるフィルター装置の性能の差が小さいことが必要とされる。つまりXとYが共に1に近いフィルター装置でなければ両使用条件に適用できず、XとYの相乗平均 $(X \times Y)^{0.5}$ が0.5未満では冷蔵濾過時間の延長およびまたは室温濾過時の白血球除去性能低下の懸念がある。また更にX、Y夫々に関して好適な範囲としては、Xは0.3以上1以下であることが好ましく、0.4以上1以下であることが更に好ましく、0.5以上1以下が最も好ましい。Xが0.3未満では冷蔵濾過時間が室温濾過時間と比べて長過ぎて、血液センター等における濾過業務に支障をきたす可能性が有る。Yは0.55以上1以下が好ましく、0.6以上1以下が更に好ましく、0.65以上1以下が最も好ましい。Yが0.55未満では室温白血球除去性能不良の可能性がある。

[0029] なお、本発明でいう冷蔵濾過とは、白血球を含む血液を予め1～6℃で保存した後、1～6℃の温度環境下で濾過することをいう。また、室温濾過とは、白血球を含む血液を20～24℃で保存した後、20～24℃の温度環境下で濾過することをいう。

[0030] 本発明において、白血球除去フィルター装置内の濾材A、BおよびCの充填密度は0.1g/cm³以上0.4g/cm³以下が好ましく、0.13g/cm³以上0.3g/cm³以

下が更に好ましく、 $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ 以上 $0.25\text{g}/\text{cm}^3$ 以下が最も好ましい。 $0.1\text{g}/\text{cm}^3$ 未満では白血球が接着しやすい部位である繊維と繊維の交絡部が少なく、またフィルター装置製造時の濾材の取り扱い性や性能安定性の面でも問題があり好ましくない。一方、 $0.4\text{g}/\text{cm}^3$ 以上では濾材充填密度が高すぎ、血液の流路となる空間が少なくなるため、濾材単位体積あたりの濾過流速が著しく低下する。また、血液を濾材に均等に浸透させ、流れ斑を少なくする為に、国際公開第2004/050146号パンフレットにおいて濾材の均一性を示す指標として用いられている厚さ 0.3mm 相当の地合指数が、15以上90以下であることが好ましく、更に好ましくは15以上70以下であり、最も好ましくは15以上50以下である。地合指数が90以上では均一性が悪く、繊維が偏在しているため血液の流れ斑が生じ、単位体積あたりの白血球除去性能が低下し、更には目詰まりが生じやすくなるため著しい濾過時間の延長の恐れがある。一方、地合指数が15より小さいと、不織布を製造することが難しく、生産効率の点で満足できなくなるので、15以上が好ましい。

[0031] なお、充填密度を求める際、硬質容器を使用する場合は、濾材全体を硬質容器の内側の厚み相当の幅に圧縮し、その状態で各濾材の厚みを側面から測定する。また、図2のような可撓性容器を使用する場合は、圧縮されないため、各不織布の厚みに枚数を乗じて濾材の厚みを算出する。硬質容器及び可撓性容器共に、これらの厚みに有効濾過部の面積を乗じて各濾材の体積を求め、濾材の充填重量を該求めた体積で割ることによって充填密度を求める。

[0032] 各々の濾材は白血球除去フィルター装置の容器内に収納される以前に、あらかじめ決められた範囲の厚み、密度になるように予備形成されていても良く、更に各濾材の集合体として一体化された形で予備形成されていても良い。本発明における濾材繊維層の具体例としては、メルトブロー不織布やフラッシュ不織布あるいはスパンボンド不織布、スパンレース不織布、湿式不織布、乾式不織布、等の不織布の他、紙、織布、メッシュなどを挙げることができる。また繊維素材の例を挙げるならば、ポリアミド、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリウレタン、ポリビニルホルマール、ポリビニルアセタール、ポリトリフルオロクロロエチレン、ポリ(メタ)アクリレート、ポリスルホン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロース、セルロールアセテート、麻、

綿、絹、ガラス、炭素等何れも適する。

[0033] また本発明においては、濾材の白血球除去性能や必要に応じて血小板除去能力を高めるために表面改質を行っても良い。また、濾材に白血球を効率良く吸着させ、血小板をほとんど通過させるために表面改質を行っても良い。濾材を有効利用するには血液が浸透し易い方が好ましく、濾材表面を親水性にすることが好ましい。親水性表面の好ましい例としては、非イオン性親水基と塩基性含窒素官能基を含有する表面が挙げられ、該表面部の塩基性窒素原子の含量が0.2重量%以上4.0重量%以下であることが更に好ましい。親水性表面を得る為の親水化手法の例としては、親水性ポリマーコーティング、プラズマ放電処理、電子線照射、放射線グラフト重合等が挙げられる。

[0034] 本発明において、白血球除去フィルター装置に濾材を収容する容器の材質は、硬質性樹脂や可撓性樹脂の何れでも良く、硬質性樹脂の場合、素材はフェノール樹脂、アクリル樹脂、エポキシ樹脂、ホルムアルデヒド樹脂、尿素樹脂、ケイ素樹脂、ABS樹脂、ナイロン、ポリウレタン、ポリカーボネート、塩化ビニル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、スチレンーブタジエン共重合体等が挙げられる。可撓性樹脂の場合、可撓性の合成樹脂製のシート状または円筒状成型物から形成されるのが好ましく、素材は軟質ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、エチレンー酢酸ビニル共重合体、ポリエチレンやポリプロピレンのようなポリオレフィン、スチレンーブタジエンスチレン共重合体の水添物、スチレンーイソプレネースチレン共重合体またはその水添物等の熱可塑性エラストマー、および熱可塑性エラストマーとポリオレフィン、エチレンーエチルアクリレート等の軟化剤との混合物等が好適な材料として挙げられる。好ましくは軟質塩化ビニル、ポリウレタン、エチレンー酢酸ビニル共重合体、ポリオレフィン、およびこれらを主成分とする熱可塑性エラストマーであり、更に好ましくは軟質塩化ビニル、ポリオレフィンである。

[0035] また容器の形状は、濾過前の血液の入口と濾過後の血液の出口を有する形状であれば特に限定は無いが、濾材との密着を防止して血液流路を確保するために、容器内面を凹凸状に形成しても良い。特に可撓性容器の場合、血液入口側からの濾過圧力および濾過後血液が落差で回収される場合の陰圧により濾材が血液出口側容

器に押し付けられて密着し、血流が阻害される可能性が高いので、血液出口側の内面を凹凸状にすることは効果的である。

[0036] 本発明において、白血球除去フィルター装置は、濾材Aと濾材Bを重ねて充填し、濾材Aが濾材Bの上流になるように配置する。これらの濾材を血液入口または出口となるポートを有する可撓性樹脂シートで挟み、高周波溶着機等を用いて濾材と可撓性シートの周縁部分を一体化溶着させることにより得ることができる。前述したように、濾材A及びBには複数種類の濾材を積層して用いることもあり、また、濾材AとBの間や、濾材Aの上流あるいは、濾材Bの下流にさらに別の濾材を積層することもある。

[0037] 更に本発明は、以上述べた白血球除去フィルター装置を用いて、白血球を含む血液を濾過し、白血球が除去された血液を得ることを特徴とする白血球除去方法である。また、本方法は室温濾過及び低温濾過のいずれにも用いることができる。本発明で濾過の対象となる血液とは、白血球を含む全血や全血から調製して得られる単一もしくは複数種類の血液成分からなる液体、またはそれらの液体に抗凝固剤や保存液などが添加された液体を総称するものである。具体例としては、全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤、洗浄赤血球浮遊液、解凍赤血球濃厚液、合成血、多血小板血漿、パフィーコートなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。具体例の中で特に、白血球を多く含む全血製剤や高粘度で濾過時間の比較的長い赤血球製剤の濾過において、本発明の白血球除去フィルター装置の使用は有用である。

以下、実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はそれらの例に限定されるものではない。

実施例 1

[0038] 濾材Aとして、ポリエチレンテレフタレート(以下PETと略す)からなり、平均繊維直径 $3.9\mu\text{m}$ 、目付(単位濾過面積の濾材重量) $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.7\text{m}^2/\text{g}$ の不織布 A_1 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $1.2\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.5\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_1 を使用した。なお、各濾材の比表面積は 0.3g の濾材を比表面積計(SHIMADZU micromeritics Tri Star)で測定して求めた。有効濾過面積 1.33cm^2 のカラムに有効濾過部充填重量 8.0mg (以下、濾材重量は全て有効

濾過部の充填重量)の濾材 A_1 と58.5mgの濾材 B_1 を重ねて充填し、 A_1 が B_1 の上流になるように配置した。この時、濾材 B_1 の平均繊維直径は濾材 A_1 の30.8%になり、有効濾過部における濾材 A_1 の充填重量比は該濾材 B_1 の13.6%になった。

濾過性能評価は、以下の方法により行ったところ、室温濾過時の濾過時間は24.0分、白血球除去性能は2.8となり、冷蔵濾過時の濾過時間は37.2分、白血球除去性能は4.1となった。尚、実施例1~7、比較例1~6の各フィルター装置の濾材の仕様及び濾過性能評価の結果については表1および図1にまとめて記載した。

[0039] (濾過性能評価)

濾過性能評価には、以下の様に調製した赤血球製剤を用いた。全血450mLを抗凝固剤CPD63mLが入った血液バッグに採血、混和し、遠心分離後上清の血漿を除去し、残った濃厚赤血球に赤血球保存液AS-1を100mL添加し、採血当日に赤血球製剤を調製した。こうして得た赤血球製剤を室温濾過と冷蔵濾過の2条件で上記カラムに濾過した。室温濾過の場合は、上記赤血球製剤を採血翌日まで室温保存後濾過し、冷蔵濾過の場合は赤血球製剤調製後、4℃の冷蔵庫内で保存し、採血から3日後に4℃環境温度下で濾過した。室温、冷蔵濾過共に赤血球製剤を落差50cmで濾過し、4mLを回収した時点で濾過を終了し、濾過開始から終了までの濾過時間を測定した。白血球除去性能に関しては、下記の式(1)に従って算出した。

白血球除去性能

$$= \text{Log}(\text{濾過前白血球濃度}(\text{個}/\mu\text{L})/\text{濾過後白血球濃度}(\text{個}/\mu\text{L})) \quad (1)$$

濾過前の白血球濃度は自動血球計数装置SF3000(シスメックス社)を用いて測定し、濾過後の白血球濃度はLeucoCOUNTキットおよびFACSCalibur(共にベクトン・ディッキンソン社)を用いて、フローサイトメトリー法にて測定した。

実施例 2

- [0040] 濾材 A として、平均繊維直径 $2.5\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.8\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 A_2 を使用し、濾材 B として、平均繊維直径 $1.2\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.5\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_1 を使用した。前述のカラムに8.0mgの濾材 A_2 と58.5mgの濾材 B_1 を重ねて充填し、 A_2 が B_1 の上流になるように配置した。この時、濾材 B_1 の平均繊維直径は濾材 A_2 の48.0%になり、有効濾過部における濾材 A_2 の充填

重量比は該濾材 B_1 の13.6%になった。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は27.6分、白血球除去性能は3.0となり、冷蔵濾過時の濾過時間は46.8分、白血球除去性能は4.0となった。

実施例 3

- [0041] 濾材Aとして、平均繊維直径 $2.1\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.9\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 A_3 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $1.0\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.8\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_2 を使用した。前述のカラムに 8.0mg の濾材 A_3 と 58.5mg の濾材 B_2 を重ねて充填し、 A_3 が B_2 の上流になるように配置した。この時、濾材 B_2 の平均繊維直径は濾材 A_3 の47.6%になり、有効濾過部における濾材 A_3 の充填重量比は該濾材 B_2 の13.6%になった。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は30.8分、白血球除去性能は3.2となり、冷蔵濾過時の濾過時間は60.0分、白血球除去性能は4.4となった。

実施例 4

- [0042] 濾材Aとして、平均繊維直径 $2.5\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.8\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 A_2 を使用し、濾材Cとして、平均繊維直径 $1.8\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.1\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 C_1 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $1.2\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.5\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_1 を使用した。前述のカラムに 16.0mg の濾材 A_2 と 8.0mg の濾材 C_1 と 42.6mg の濾材 B_1 を重ねて充填し、上流から A_2 、 C_1 、 B_1 の順番になるように配置した。この時、濾材 B_1 の平均繊維直径は濾材 A_2 の48.0%になり、有効濾過部における濾材 A_2 の充填重量比は該濾材 B_1 の37.5%になった。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は18.2分、白血球除去性能は2.6となり、冷蔵濾過時の濾過時間は29.6分、白血球除去性能は3.5となった。

実施例 5

- [0043] 濾材Aとして、平均繊維直径 $3.0\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.75\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 A_4 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $0.9\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表

面積 $2.0\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_3 を使用した。前述のカラムに 8.0mg の濾材 A_4 と 58.5mg の濾材 B_3 を重ねて充填し、 A_4 が B_3 の上流になるように配置した。この時、濾材 B_3 の平均繊維直径は濾材 A_4 の 30.0% になり、有効濾過部における濾材 A_4 の充填重量比は該濾材 B_3 の 13.6% になった。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は 33.5 分、白血球除去性能は 3.6 となり、冷蔵濾過時の濾過時間は 67.3 分、白血球除去性能は 4.7 となった。

実施例 6

[0044] 濾材Aとして、平均繊維直径 $3.0\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.75\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 A_4 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $0.7\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $2.5\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_4 を使用した。前述のカラムに 8.0mg の濾材 A_4 と 58.5mg の濾材 B_4 を重ねて充填し、 A_4 が B_4 の上流になるように配置した。この時、濾材 B_4 の平均繊維直径は濾材 A_4 の 23.3% になり、有効濾過部における濾材 A_4 の充填重量比は該濾材 B_4 の 13.6% になった。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は 40.9 分、白血球除去性能は 3.8 となり、冷蔵濾過時の濾過時間は 93.0 分、白血球除去性能は 4.8 となった。

実施例 7

[0045] 濾材Aとして、平均繊維直径 $3.9\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.7\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 A_1 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $0.7\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $2.5\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_4 を使用した。前述のカラムに 8.0mg の濾材 A_1 と 58.5mg の濾材 B_4 を重ねて充填し、 A_1 が B_4 の上流になるように配置した。この時、濾材 B_4 の平均繊維直径は濾材 A_1 の 17.9% になり、有効濾過部における濾材 A_1 の充填重量比は該濾材 B_4 の 13.6% になった。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は 38.8 分、白血球除去性能は 3.8 となり、冷蔵濾過時の濾過時間は 81.3 分、白血球除去性能は 4.7 となった。

比較例1

[0046] プレフィルターとして、平均繊維直径 $12\mu\text{m}$ 、目付 $30\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.24\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 P_1 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $1.2\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.5\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_1 を使用した。前述のカラムに 8.0mg のプレフィルター P_1 と 58.5mg の濾材 B_1 を重ねて充填し、 P_1 が B_1 の上流になるように配置した。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は 32.4 分、白血球除去性能は 3.3 となり、冷蔵濾過時の濾過時間は 141.5 分、白血球除去性能は 4.5 となった。

比較例2

[0047] 濾材Cとして、平均繊維直径 $1.8\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.1\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 C_1 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $1.2\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.5\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_1 を使用した。前述のカラムに 8.0mg の濾材 C_1 と 58.5mg の濾材 B_1 を重ねて充填し、 C_1 が B_1 の上流になるように配置した。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は 33.6 分、白血球除去性能は 3.4 となり、冷蔵濾過時の濾過時間は 162.8 分、白血球除去性能は 4.5 となった。

比較例3

[0048] 濾材Cとして、平均繊維直径 $1.8\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.1\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 C_1 を使用し、別の濾材Cとして、平均繊維直径 $1.4\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.3\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 C_2 を使用した。前述のカラムに 8.0mg の濾材 C_1 と 58.5mg の濾材 C_2 を重ねて充填し、 C_1 が C_2 の上流になるように配置した。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は 29.3 分、白血球除去性能は 2.4 となり、冷蔵濾過時の濾過時間は 116.3 分、白血球除去性能は 3.4 となった。

比較例4

[0049] 濾材Aとして、平均繊維直径 $2.5\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.8\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 A_2 を使用し、濾材Cとして、平均繊維直径 $1.4\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.3\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 C_2 を使用した。前述のカラムに 8.0mg の濾材 A_2 と 58.5mg の濾材 C_2 を重ねて充填し、 A_2 が C_2 の上流になるように配置した。実施例1と同

様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は13.7分、白血球除去性能は1.7となり、冷蔵濾過時の濾過時間は33.9分、白血球除去性能は3.3となった。

比較例5

- [0050] 濾材Aとして、平均繊維直径 $3.0\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.75\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 A_4 を使用し、濾材Dとして、平均繊維直径 $0.5\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $3.4\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布を使用した。前述のカラムに 8.0mg の濾材 A_4 と 58.5mg の濾材Dを重ねて充填し、 A_4 がDの上流になるように配置した。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は56.4分、白血球除去性能は4.2となり、冷蔵濾過時の濾過時間は250.5分、白血球除去性能は5.0となった。

比較例6

- [0051] プレフィルターとして、平均繊維直径 $4.1\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.65\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 P_2 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $0.9\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $2.0\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_3 を使用した。前述のカラムに 8.0mg のプレフィルター P_2 と 58.5mg の濾材 B_3 を重ねて充填し、 P_2 が B_3 の上流になるように配置した。実施例1と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の濾過時間は47.3分、白血球除去性能は3.5となり、冷蔵濾過時の濾過時間は184.7分、白血球除去性能は4.5となった。

実施例 8

- [0052] プレフィルターとして、平均繊維直径 $12\mu\text{m}$ 、目付 $30\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.24\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 P_1 を使用し、濾材Aとして、平均繊維直径 $2.5\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.8\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 A_2 を使用し、濾材Cとして、平均繊維直径 $1.8\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.1\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 C_1 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $1.1\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.6\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_3 を使用した。上流から順番に $P_1-A_2-C_1-B_3$ の順に重ね、更にこの下流側に C_1 と同濾材の C_1' 、 A_2 と同濾材の A_2' 、 P_1 と同濾材の P_1' を重ね、全体として $P_1-A_2-C_1-B_3-C_1'-A_2'-P_1'$ という対称構造の濾材を作製した。この濾材を血液入口また

は出口となるポートを有する可撓性塩化ビニル樹脂シートで挟み、高周波溶着機を用いて濾材と可撓性シートの周縁部分を一体化溶着させ、図2に示す断面構造を有する有効濾過面積 56cm^2 の白血球除去フィルター装置を作成した。この時、濾材 B_3 の平均繊維直径は濾材 A_2 の44.0%になり、有効濾過部における濾材 A_2 の充填重量比は該濾材 B_3 の6.8%になった。濾過性能評価を以下の方法により行ったところ、室温濾過時の濾過時間は13分、白血球除去性能は4.0となり、冷蔵濾過時の濾過時間は25分、白血球除去性能は4.5となった。なお、実施例8、比較例7の各フィルター装置の仕様及び濾過性能評価の結果については表2にまとめて記載した。

[0053] (濾過性能評価)

濾過性能評価には、以下の様に調製した赤血球製剤を用いた。全血450mLを抗凝固剤CPD63mLが入った血液バッグに採血、混和し、遠心分離後上清の血漿を除去し、残った濃厚赤血球に赤血球保存液AS-1を100mL添加し、採血当日に赤血球製剤を調製した。こうして得た赤血球製剤を室温濾過と冷蔵濾過の2条件で上記フィルター装置に濾過した。室温濾過の場合は、上記赤血球製剤調製当日に室温下で濾過し、冷蔵濾過の場合は赤血球製剤調製後、4℃の冷蔵庫内で保存し、採血から3日後に4℃環境温度下で濾過した。室温、冷蔵濾過共に落差110cmの自然落差で濾過し、濾液を300mL回収した時点で濾過を終了し、濾過開始から終了までの濾過時間を測定した。白血球除去性能に関しては、実施例1と同様に算出した。

比較例7

- [0054] プレフィルターとして、平均繊維直径 $12\mu\text{m}$ 、目付 $30\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $0.24\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 P_1 を使用し、濾材Cとして、平均繊維直径 $1.8\mu\text{m}$ 、目付 $60\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.1\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 C_1 を使用し、濾材Bとして、平均繊維直径 $1.1\mu\text{m}$ 、目付 $40\text{g}/\text{m}^2$ 、比表面積 $1.6\text{m}^2/\text{g}$ のPET不織布 B_3 を使用した。上流から順番に $P_1-C_1-B_3$ の順に重ね、更にこの下流側に C_1 と同濾材の C_1' 、 P_1 と同濾材の P_1' を重ね、全体として $P_1-C_1-B_3-C_1'-P_1'$ という対称構造の濾材を作製した。この濾材を用いて、実施例5と同様の白血球除去フィルター装置を作成した。実施例7と同様の方法にてフィルター装置の濾過性能評価を行った結果、室温濾過時の

濾過時間は16分、白血球除去性能は4.2であったが、冷蔵濾過時は濾過時間の大幅な延長が見られて78分を要し、白血球除去性能は4.5であった。

[0055] 実施例1～8および比較例1～7の結果に関して、 $X(= \text{室温濾過時間 } t_a / \text{冷蔵濾過時間 } t_c)$ と $Y(= \text{室温濾過時白血球除去性能 } r_a / \text{冷蔵濾過時白血球除去性能 } r_c)$ の関係を図3にまとめた。比較例はXまたはYが低値であるのに比べて、実施例はX、Yが平均的に高値であった。これをXとYの相乗平均 $(X \times Y)^{0.5}$ で示すと、図4のようになり、実施例は比較例に比べて顕著に高値を示した。

また、実施例1～8、比較例2～5および比較例7の結果に関して、白血球除去濾材の平均繊維直径比(百分率、%)とXとYの相乗平均 $(X \times Y)^{0.5}$ の関係を図5に示した。図5における白血球除去濾材の平均繊維直径比は、実施例においては濾材Aに対する濾材Bの平均繊維直径の比率であり、比較例においては2種類の白血球除去濾材のうち太径濾材に対する細径濾材の平均繊維直径の比率である。(比較例1および比較例6は白血球除去濾材が1種類のため比率は算出していない。)この結果、白血球除去濾材の平均繊維直径比が50%未満の実施例において、XとYの相乗平均が顕著に高値を示した。比較例5は平均繊維直径比が16.7%であったが、細径濾材の繊維径が細すぎるために、XとYの相乗平均は実施例より低値を示した。

[0056] 以上のように、実施例においては本発明で示した特定の繊維径を有する濾材Aと濾材Bを組み合わせ、その機能を分担することで、冷蔵濾過時の濾過時間の短縮と室温濾過時の白血球除去性能の向上を同時に達成することができたが、比較例においては、実施例に比べて冷蔵濾過時の濾過時間が長い、若しくは室温濾過時の白血球除去性能が低い結果となった。

産業上の利用可能性

[0057] 本発明の白血球除去方法は、室温濾過においても、冷蔵濾過においても輸血用の血液から微小凝集塊、および白血球または白血球と血小板を効率的に除去し、かつ従来技術より短時間で濾過を終了させることが可能であるため、特に血液センター等における血液製剤の保存前白血球除去において極めて有用である。

[0058] [表1]

濾材	平均纖維直徑 μm	目付 g/m ²	比表面積 m ² /g	濾材充填重量(mg)													
				実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	
P ₁	12	30	0.24									8.0					
P ₂	4.1	60	0.65														8.0
A ₁	3.9	60	0.7	8.0													
A ₂	2.5	60	0.8		8.0		16.0								8.0		
A ₃	2.1	60	0.9			8.0											
A ₄	3.0	60	0.75					8.0	8.0							8.0	
C ₁	1.8	60	1.1				8.0						8.0				
C ₂	1.4	40	1.3										58.5	58.5			
B ₁	1.2	40	1.5	58.5	58.5		42.6					58.5	58.5				
B ₂	1.0	40	1.8			58.5											
B ₃	0.9	40	2.0					58.5									58.8
B ₄	0.7	40	2.5						58.5	58.5							
D	0.5	40	3.4													58.5	
濾材總充填量(mg)				66.5	66.5	66.5	66.5	66.5	66.5	66.5	66.5	66.5	66.5	66.5	66.5	66.5	66.5
白血球除去濾材平均纖維直徑比(%)				B ₁ /A ₁	B ₁ /A ₂	B ₂ /A ₃	B ₁ /A ₂	B ₃ /A ₄	B ₄ /A ₄	B ₄ /A ₁	—	B ₁ /C ₁	C ₂ /C ₁	C ₂ /A ₂	D ₁ /A ₄	—	—
				30.8	48.0	47.6	48.0	30.0	23.3	17.9	—	—	—	66.7	77.8	56.0	16.7
A/B濾材充填重量比(%)				13.6	13.6	13.6	37.5	13.6	13.6	13.6	—	—	—	—	—	—	—
室溫透過	t ₀ = 透過時間(min)			24.0	27.6	30.8	18.2	33.5	40.9	38.8	32.4	33.6	29.3	13.7	56.4	47.3	
	r ₀ = 白血球除去性能			2.8	3.0	3.2	2.6	3.6	3.8	3.8	3.3	3.4	2.4	1.7	4.2	3.5	
冷蔵透過	t _c = 透過時間(min)			37.2	46.8	60.0	29.6	67.3	93.0	81.3	141.5	162.8	116.3	33.9	250.5	184.7	
	r _c = 白血球除去性能			4.1	4.0	4.4	3.5	4.7	4.8	4.7	4.5	4.5	3.4	3.3	5.0	4.5	
X = 室溫透過時間t ₀ /冷蔵透過時間t _c				0.65	0.59	0.51	0.61	0.50	0.44	0.48	0.23	0.21	0.25	0.40	0.23	0.26	
Y = 室溫白血球除去性能r ₀ /冷蔵白血球除去性能r _c				0.68	0.75	0.73	0.74	0.77	0.79	0.81	0.73	0.76	0.71	0.52	0.84	0.78	
(X×Y) ^{0.5}				0.66	0.67	0.61	0.68	0.62	0.59	0.62	0.41	0.39	0.42	0.46	0.43	0.45	

[0059] [表2]

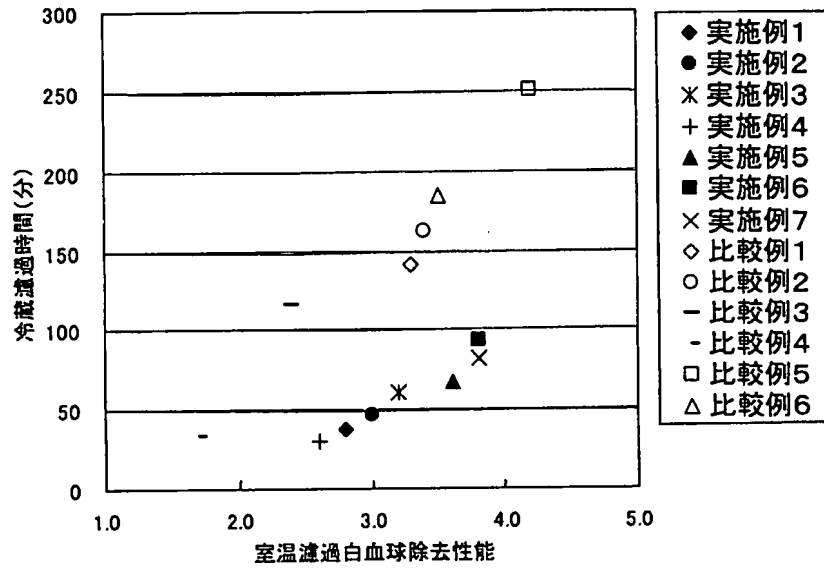
濾材	平均纖維直径 μm	目付 g/m^2	比表面積 m^2/g	濾材充填重量(g)	
				実施例8	比較例7
P ₁	12	30	0.24	0.67	0.67
A ₂	2.5	60	0.8	0.34	
C ₁	1.8	60	1.1	0.34	0.34
B ₃	1.1	40	1.6	4.93	5.60
C ₁ '	1.8	60	1.1	0.34	0.34
A ₂ '	2.5	60	0.8	0.34	
P ₁ '	12	30	0.24	0.67	0.67
濾材総充填量(g)				7.62	7.62
白血球除去濾材平均纖維直径比(%)				B ₃ /A ₂	B ₃ /C ₁
				44.0	61.1
A/B濾材充填重量比(%)				6.8	-

室温濾過	t _a =濾過時間(min)	13	16
	r _a =白血球除去性能	4.0	4.2
冷蔵濾過	t _c =濾過時間(min)	25	78
	r _c =白血球除去性能	4.5	4.5
X=室温濾過時間t _a /冷蔵濾過時間t _c		0.52	0.21
Y=室温白血球除去性能r _a /冷蔵白血球除去性能r _c		0.89	0.93
(X×Y) ^{0.5}		0.68	0.44

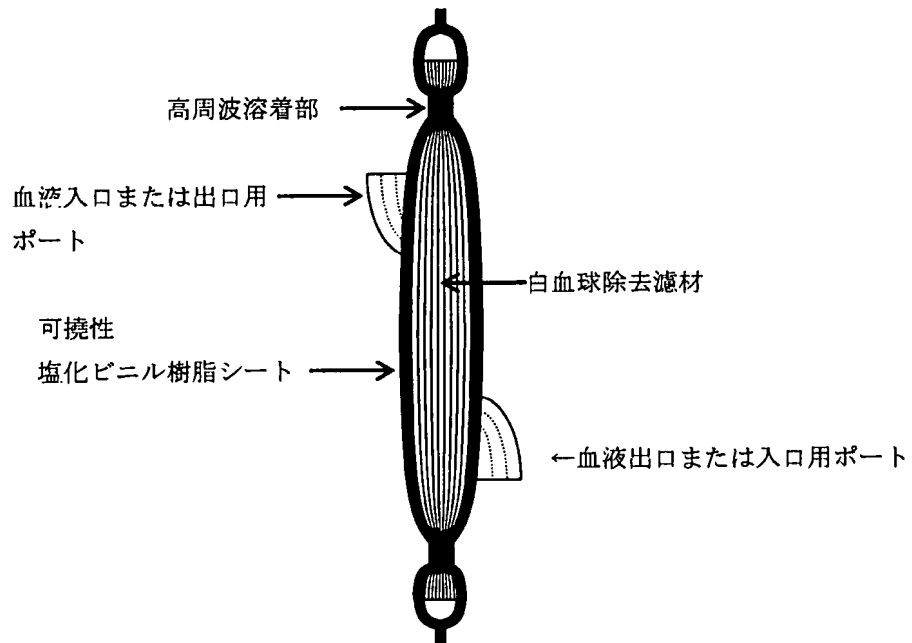
請求の範囲

- [1] 平均繊維直径の異なる複数の繊維状濾材を有する白血球除去フィルター装置を用いて白血球を含む血液を濾過し、血液から白血球を除去する白血球除去方法であって、
該複数の繊維状濾材は少なくとも、平均繊維直径が $2.0\mu\text{m}$ 以上 $4.0\mu\text{m}$ 未満である白血球除去用濾材A及び $0.7\mu\text{m}$ 以上 $1.2\mu\text{m}$ 以下である白血球除去用濾材Bを含み、該濾材Bが該濾材Aの下流側に配置され、かつ白血球除去用濾材Bの平均繊維直径が濾材Aの17.5%より大きく50%未満である白血球除去フィルター装置を用いることを特徴とする白血球除去方法。
- [2] 該濾材Aと該濾材Bの間に、平均繊維直径が $1.2\mu\text{m}$ より大きくかつ $2.0\mu\text{m}$ 未満である白血球除去用濾材Cが配置されている白血球除去フィルター装置を用いる請求項1に記載の白血球除去方法。
- [3] 該濾材Aの有効濾過部充填重量比が該濾材Bの2%以上40%以下である白血球除去フィルター装置を用いる請求項1又は2に記載の白血球除去方法。
- [4] さらに、濾材Bの下流側に濾材Aと同じ濾材A'が配置され、各濾材が血液入口側と血液出口側に対して対称的に配置されている白血球除去フィルター装置を用いる請求項1～3のいずれかに記載の白血球除去方法。
- [5] 室温濾過時の濾過時間(t_a)と冷蔵濾過時の濾過時間(t_c)の比率(t_a/t_c)をX、室温濾過時の白血球除去性能(r_a)と冷蔵濾過時の白血球除去性能(r_c)の比率(r_a/r_c)をYとすると、XとYの相乗平均 $(X \times Y)^{0.5}$ が0.5以上1以下となる請求項1～4のいずれかに記載の白血球除去方法。
- [6] 室温範囲が $20\sim 24^\circ\text{C}$ であり、冷蔵温度範囲が $1\sim 6^\circ\text{C}$ である請求項5に記載の白血球除去方法。
- [7] 血液が予め $1\sim 6^\circ\text{C}$ で保存されたものであり、濾過は該血液を $1\sim 6^\circ\text{C}$ の条件下で行うものである請求項1～4のいずれかに記載の白血球除去方法。
- [8] 血液が $20\sim 24^\circ\text{C}$ で保存されたものであり、濾過は該血液を $20\sim 24^\circ\text{C}$ の条件下で行うものである請求項1～4のいずれかに記載の白血球除去方法。

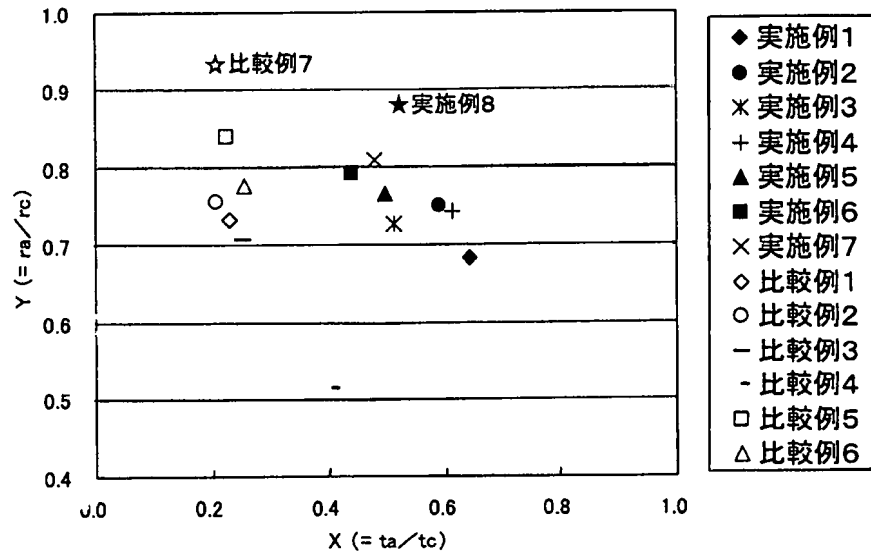
[図1]



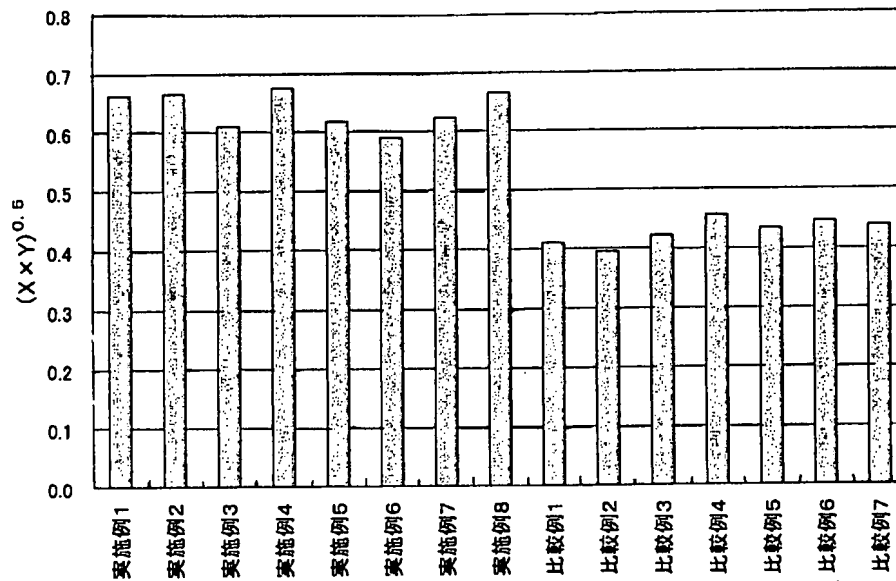
[図2]



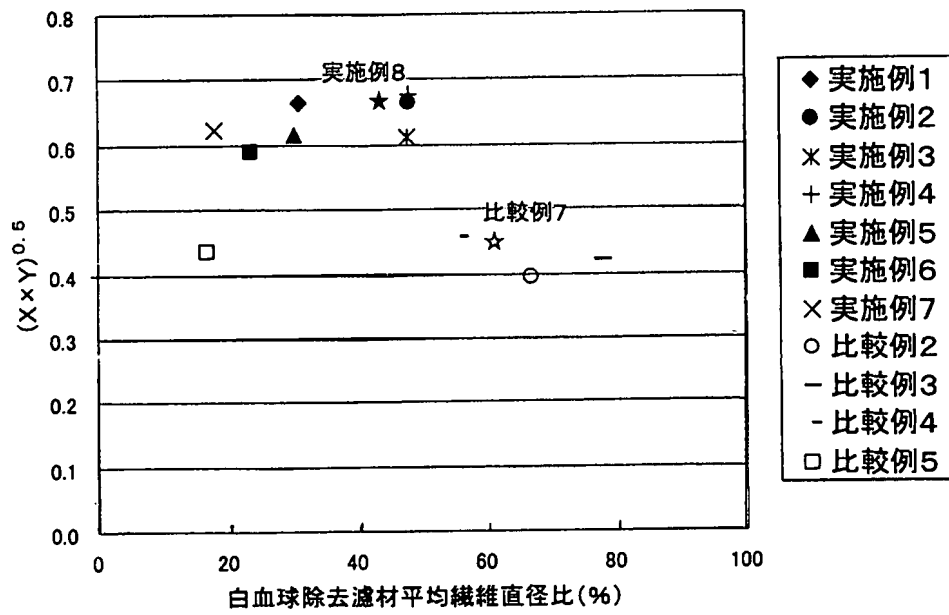
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K35/14 (2006.01), A61M1/02 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K35/14, A61M1/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-215873 A (Kawasumi Laboratories, Inc.), 05 August, 2004 (05.08.04), (Family: none)	1-8
A	JP 2004-215875 A (Kawasumi Laboratories, Inc.), 05 August, 2004 (05.08.04), (Family: none)	1-8
A	JP 2002-204910 A (Kawasumi Laboratories, Inc.), 23 July, 2002 (23.07.02), (Family: none)	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 April, 2006 (04.04.06)Date of mailing of the international search report
18 April, 2006 (18.04.06)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/024035

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1999/00172 A1 (ASAHI MEDICAL Co., Ltd.), 07 January, 1999 (07.01.99), & JP 11-42406 A & JP 11-9923 A & JP 11-9687 A & JP 11-12180 A & JP 11-12181 A & JP 11-12182 A & JP 11-12183 A & US 2001/27046 A1 & EP 1000651 A1	1-8
A	JP 5-17361 A (ASAHI MEDICAL Co., Ltd.) 26 January, 1993 (26.01.93), & US 5298165 A & EP 502213 A1 & WO 1992/4906 A1	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K35/14 (2006.01), A61M1/02 (2006.01)			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K 35/14, A61M 1/02			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	J P 2004-215873 A (川澄化学工業株式会社) 2004.08.05 (ファミリーなし)	1-8	
A	J P 2004-215875 A (川澄化学工業株式会社) 2004.08.05 (ファミリーなし)	1-8	
A	J P 2002-204910 A (川澄化学工業株式会社) 2002.07.23 (ファミリーなし)	1-8	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 04.04.2006		国際調査報告の発送日 18.04.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 1999/00172 A1 (旭化成メディカル株式会社) 1999.01.07 & JP 11-42406 A & JP 11-9923 A & JP 11-9687 A & JP 11-12180 A & JP 11-12181 A & JP 11-12182 A & JP 11-12183 A & US 2001/27046 A1 & EP 100065 1 A1	1-8
A	JP 5-17361 A (旭化成メディカル株式会社) 1993.01.26 & US 5298165 A & EP 502213 A1 & WO 1992/4906 A1	1-8